PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/44493**
A61B 5/00	**A1**	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. September 1999 (10.09.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01139

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 1999 (22.02.99)

(30) Prioritätsdaten:
298 04 100.6 6. März 1998 (06.03.98) DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: DITTEL, Rudolf, H. [DE/DE]; Weidenstrasse 39, D–86343 Königsbrunn (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: DETERMINATION SYSTEM FOR THE DIRECT QUALITATIVE AND QUANTITATIVE, ALMOST IMMEDIATE, HIGHLY SPECIFIC, NON–INVASIVE DETECTION OF SUBSTANCES CONTAINED IN THE BLOOD THROUGH MEASUREMENT OF SPECTRAL SIGNATURES

(54) Bezeichnung: BESTIMMUNGSSYSTEM ZUM UNMITTELBAREN QUALITATIVEN UND QUANTITATIVEN, QUASI–ZEITVERZUGSFREIEN, HOCHSPEZIFISCHEN NICHTINVASIVEN NACHWEIS VON INHALTSSTOFFEN DES BLUTES DURCH MESSUNG SPEKTRALER SIGNATUREN

(57) Abstract

The invention relates to a determination system for the direct qualitative and quantitative, almost immediate, highly specific, non–invasive detection of substances contained in the blood through measurement of spectral signatures. According to the invention, part of the device is gently pressed against the skin surface. The inventive system uses elements with optical properties according to the principle of attenuated total reflection.

(57) Zusammenfassung

Ein Bestimmungssystem zum unmittelbaren qualitativen und quantitativen, quasi–zeitverzugsfreien, hochspezifischen nichtinvasiven Nachweis von Inhaltsstoffen in Blut wie z.B. Blutzucker, Cholesterin, durch Messung spektraler Signaturen durch leichtes Andrücken eines Teiles der Vorrichtung an die Hautoberfläche. Dabei werden Elemente mit optischen Eigenschaften nach dem Prinzip der abgeschwächten Totalreflektion (Attenuated Total Reflection) verwendet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

Bestimmungssystem zum unmittelbaren qualitativen und quantitativen, quasi-zeitverzugsfreien, hochspezifischen nichtinvasiven Nachweis von Inhaltsstoffen des Blutes durch Messung spektraler Signaturen

0001 *A. Die Zielsetzung des Systems*

Die Zielsetzung des neuartigen Bestimmungssystems ist der unmittelbare qualitative und quantitative, quasi-zeitverzugsfreie, hochspezifische Nachweis von
0005 Inhaltstoffen des Blutes durch Messung spektraler Signaturen.

Die zur Anwendung gebrachte Meßmethode gehört zur Kategorie der sogenannten aktiven Verfahren, die dadurch gekennzeichnet sind, daß das Meßobjekt mit
0010 Strahlung einer bestimmten Eigenschaftsausprägung direkt oder indirekt beaufschlagt wird und aus den Eigenschaften der zurückkehrenden Strahlungsanteile auf das Vorhandensein bestimmter Inhaltsstoffe in einer Flüssigkeit und deren Konzentration geschlossen wird.

0015 Bei dem Erfindungsgegenstand handelt es sich um ein Gerät, bei dem die Meßvorrichtung mit der die nachzuweisenden Substanzen enthaltenden Flüssigkeit nicht in Berührung gebracht wird: Die Bestimmung des Vorhandenseins und der Konzentration kann durch eine
0020 undurchsichtige Trennwand, z. B. auch durch das Hautgewebe, hindurch erfolgen. (Am Meßverfahren ändert sich nichts, wenn die Meßvorrichtung mit der Flüssigkeit in Berührung gebracht werden kann. In diesem Fall treten die sonst von der Trennwand zwischen
0025 Flüssigkeit und Meßapparatur ausgehenden Einflüsse jedoch zwangsläufig nicht auf).

B. Stand der Technik

Es existieren eine Reihe von Anwendungsbereichen, bei denen die Bestimmung chemischer Substanzen in einer wässrigen Lösung erforderlich ist, ohne daß hierzu eine Flüssigkeitsprobe entnommen wird oder die Flüssigkeit mit den Meßsensor in Kontakt gebracht werden kann.

Ein Beispiel von anwendungsspezifischer Bedeutung stellt die Ermittlung von metabolischen (und anderen) Inhaltsstoffen im Blut durch die Haut hindurch ohne vorangehende Blutentnahme, Verletzung der Haut oder Einbringung/Implantation eines den Meßvorgang unterstützenden Elements dar. Bei den Meßobjekten kann es sich um natürliche physiologische Substanzen (wie z. B. Blutzucker, Cholesterin, Lipide, Peptide, Harnstoff und weitere) oder um, wie auch immer dem Blut zugeführte nicht-metabolische Substanzen (wie z. B. Alkohol, Medikamente, und weitere) handeln.

Die bisher angewandten Methoden zur Bestimmung von Inhaltsstoffen des Blutes, z. B. Blutzucker, Alkohol und anderen, erfordern die Entnahme einer Blutprobe, verbunden mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit der Infizierung, einem erheblichen naßchemischen und meßtechnisch-apparativen Aufwand, sie sind arbeitsintensiv und langwierig und sie können zur Gewährleistung einer gewissen Zuverlässigkeit und Wirtschaftlichkeit zumeist nur in besonders ausgestatteten Laboratorien durchgeführt werden.

Eine Bestimmung der Blutinhaltsstoffe in beliebig häufiger Folge und zu frei wählbaren Zeitpunkten durch den Probanden selbst ist mit Geräten des gegenwärtigen Stands der Technik weitgehend ausgeschlossen.

Im folgenden wird der aktuelle Stand der Technik auf

der Grundlage gewerblich angebotener Geräte und erteilter Patente dargelegt.

Grundsätzlich wird zwischen invasiven und nicht-invasiven Verfahrensweisen unterschieden.

Aus Gründen der Zweckmäßigkeit wird nicht der gesamte Umfang der Geräte und Verfahren der genannten Kategorien aufgeführt, sondern nur solche, die der Erfindungsidee bezüglich ihrer Methodik nahe kommen. Ausgewählt wurden hierzu ausschließlich Einsatzfälle zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration.

B.1 Geräte mit minimal-invasiver Verfahrensweise

Anbieter: CYGNUS Inc
Interstitialflüssigkeit (ISF) wird durch Elektrophorese-effekt mit Hilfe eines Heftpflasters durch die Haut hindurch extrahiert. Das Heftpflaster befindet sich auf der Rückseite einer Auflage mit der Form und in der Größe einer Armbanduhr;
Infektionsgefahr; Heftpflaster ist über eine Dauer von 12 Stunden verwendbar;
* Glucosebestimmung ex-vivo indirekt durch ISF-Analyse;

Anbieter: Biojet Inc
Verfahren wie bei CYGNUS Inc, jedoch zusätzliche Verwendung einer ISF-Mikrosonde; Kombination mit Meßgerät; Infektionsgefahr;
* Glucosebestimmung ex-vivo indirekt durch ISF-Analyse;

Anbieter: Technical Chemical Products
ISF wird wie bei CYGNUS extrahiert; lange Meßzeiten;
* Glucosebestimmung erfolgt "elektronisch" ex-vivo;

Anbieter: Inteq Inc

ISF wird mit Mikrolanzette abgesaugt; grundsätzliche zeitliche Verzögerung der Glucosewertausprägung in der ISF zu jener im Blut beträgt zwischen etwa 15 und etwa 25 Minuten;
* Glucoebestimmung durch spektroskopische Analyse im Infrarotbereich;

Anbieter: Minimed Inc
Implantierter Teflon-Katheter zur Entnahme von ISF; Infektionsgefahr; täglicher Wechsel des Plazierungsortes für Katheter erforderlich;
* Glucosebestimmung ex-vivo über ISF-Analyse;

Anbieter: Synthetic Blood International
Implantierte Meßsonde; Reduktion von Hydrogenperoxid verursacht Elektronenfluß; elektrisches Signal steht in Bezug zum Konzentrationswert des Blutsauerstoffs; die Korrelation Sauerstoff/Glucose unsicher; zudem Abnahme der Meßgenauigkeit durch Belegung der Elekrodenoberfläche mit Zellen und Proteinen;
* Glucosebestimmung ex-vivo durch digitale Auswertung;

Anbieter: SpectR Inc
ISF-Extraktion durch Mikropore mit Übertragung auf Teststreifen;
* Glucosebestimmung ex-vivo mit Hilfe des Teststreifens;

Verfahren, ohne Anbieter: Glucose-Sensor
Basiert auf Verhältnis der Konzentration von Natrium in der entnommenen ISF (korreliert mit elektrischer Leitfähigkeit) und der interstitialen Natriumkonzentration, die als konstant angenommen wird; angeblich keine Eichung erforderlich; die Nadel zur Entnahme der ISF muß mindestens ein Mal pro Tag ausgetauscht werden;

0120 *B.2 Geräte mit nicht-invasiver Verfahrensweise*

Anbieter: Futurex Inc
Angeblich Messung der elektro-magnetischen Aura des Probanden; wissenschaftlicher Bezug nicht erkennbar;
* Glucosebestimmung auf "esoterische Art";

0125 *Anbieter: Peti Tech Inc*
Bestrahlung der Retina; Bezug zum Glucosewert nicht nachvollziehbar;
* Glucosebestimmung visuell; Korrelation zwischen Meßwert und Glucosewert unsicher;

0130 *Anbieter: Sensor for Medicine Inc*
Fluoreszensmessung der Moleküle von Blutinhaltsstoffen;
* Glucosebestimmung indirekt über Strahlungsintensität; Korrelation von Strahlungsintensität/Glucosewert unsicher;

0135 *Anbieter: CME Telemetrix Inc*
Durchleuchtung der Fingerkuppe mit Infrarotstrahlung; großer gerätetechnischer Aufwand;
* Glucosebestimmung angeblich durch Messung der spektralen Signatur;

0140 *Anbieter: Biocontrol Technology Inc*
Bestrahlung des gesamten Unterarms; großer gerätetechnischer Aufwand; mehrstündige Eichung erforderlich pro Patient;
* Glucosebestimmung angeblich durch Messung der
0145 spektralen Signatur;

Verfahren, ohne Anbieter: Methode Strahlungsstreuung
Streuung von Licht bei der Durchleuchtung der Haut bei Wechselwirkung mit Glucosemolekülen; Meßwert abhängig

von Glucosekonzentration; großer gerätetechnischer Aufwand;

* Glucosebestimmung über Indizes der Brechung und der diffusen Reflexion; durch Abhängigkeit von Glucosekonzentration und Eindringtiefe ergibt sich Mehrdeutigkeit des Signalwertes zur Glucosebestimmung;

B.3 Patente

Patent CH 612271: Kaiser
Die Absorptionswerte des Blutes des Probanden in einer Meßzelle werden gleichzeitig mit jenen in einer Vergleichslösung in einer Referenzzelle bestimmt. Die Differenz der Signalwerte ist proportional zur vorliegenden Glucose-Konzentration im Probandenblut. Strahlungsquelle ist ein CO_2-Laser im nahen Infrarot-Bereich des elektromagnetischen Spektrums. Die Wellenlängen sind so festgelegt, daß eine Erwärmung des Blutes während des Meßvorgngs eintreten und damit eine Verfälschung der Meßwerte erfolgen kann.

Das Problem der Gewebeabsorption und der Einfluß anderer Inhaltsstoffe des Blutes auf den Gesamtmeßwert sowie die Diskriminierung des Glucoseanteils wird nicht erklärt.

Patent US 3958560: March
Patent US 5009230: Hutchinson
Diesen Patenten liegt die Nutzung von Polarisationseffekten zur nicht-invasiven Bestimmung des Konzentrationswertes von Blutzucker zugrunde. Bei dem Verfahren nach March erfolgt die Messung durch Bestrahlung des Auges, bei der Methode nach Hutchinson direkt an der Blutflüssigkeit.

Zur Messung wird Strahlung mit Wellenlängen zwischen

0,94 µm bis 1 µm verwendet. Als wesentlicher Nachteil erweist sich die Tatsache, daß in diesem Spektralbereich eine nur minimale Absorption durch Glucoseanteile in wässrigen Lösungen erfolgt und daher das Meßsignal nur unspezifisch ausgeprägt ist.

Patent US 4655225: Dähne
Diesem Patent liegt ein spektrophotometrisches Verfahren zugrunde. Dabei werden die Signalwerte verschiedener Spektralbänder im Wellenlängenbereich zwischen 1,0 µm bis 2,5 µm zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration kombiniert bewertet. Diese Methodik eliminiert zu einem gewissen Grade den degradierenden Einfluß der Gewebeabsorption auf die Meßwertgenauigkeit und -zuverlässigkeit. Durch diese kombinatorische Werteermittlung werden hohe Energien der Meßstrahlung überflüssig und damit eine Erwärmung des Meßobjekts vermieden.

Patent US 5137023: Mendelsohn
Diesem Patent zur Bestimmung der Glucosewerte im nahen Infrarotbereich liegt die Verwendung eines pulsativen Photolethysmographen zugrunde. Dabei wird sowohl das Transmissions- als auch das Reflektionsverhalten der Meßstrahlung bewertet. Zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration wird jeweils die Differenz bzw. das Verhältnis der Meßsignalwerte für zwei verschiedene Wellenlängen verwendet. Damit werden auch die Werteunsicherheiten infolge der Gewebeeinflüsse vermindert.

Als Signalträger wird hier (wie auch beim Patent US 4655225) Strahlung mit einer Wellenlänge kleiner als etwa 2,5 µm verwendet. In diesem Spektralbereich erfolgt eine nur geringe Beeinflussung der Strahlungssignatur durch Wechselwirkung mit Blutzucker.

Dadurch ergibt sich eine sehr schwache glucosespezifische Signalausprägung. Insbesondere wird damit eine Diskriminierung zu Signaleinflüssen anderer Blutbestandteile erschwert.

Patent WO 81/99622: Mueller

Die Konzentration von Stoffwechselprodukten im Blut erfolgt durch spektroskopische Messungen in fernen Infrarotbereich, bei Wellenlängen um 10 µm. Hierzu wird zunächst die Absorption bei einer Wellenlänge von 9,1 µm bestimmt. Zur Absicherung dieses Meßwertes wird zusätzlich ein Meßwert bei einer Wellenlänge von 10,5 µm aufgenommen.

Das Problem der Meßwertbeeinflussung durch Gewebe wird nicht erklärt. Auch erfolgt keine Berücksichtigung unterschiedlicher Meßwertausprägungen in der systolischen und diastolischen Phase.

Patent US 5028787: Rosenthal

Die Glucosebestimmung erfolgt im nahen Infrarot-Bereich bei Wellenlängen zwischen 0,5 µm bis 1,1 µm. In diesem Spektralbereich weist Blutzucker keine primäre Absortionsbänder auf, sodaß nur eine verhältnismäßig schwache glucosespezifische Signalsignatur zu erwarten ist.

C. Vorteile eines Geräts zur nicht-invasiven Feststellung von Inhaltsstoffen in einer Flüssigkeit in quasi Echtzeit

Die Anforderungen an die Leistungsfähigkeit eines Meßgerätes zur nicht-invasiven Feststellung von Inhaltsstoffen in einer Flüssigkeit in quasi Echtzeit wird am Beispiel der Blutzuckerbestimmung dargelegt. Das dafür zur Anwendung gebrachte Meßprinzip ist jedoch

auch für erweiterte Aufgabenstellungen im nicht-
0245 medizinischen Bereich einsetzbar. Es gewinnt besondere Bedeutung wegen des möglichen Nachweises von Substanzen geringer Konzentration durch eine Trennwand hindurch infolge einer provozierten charakteristischen Indikatorreaktion.

0250 Die bisher angewendeten und in Patenten dargelegten Verfahren zur Blutzuckerbestimmung erlauben keine kontinuierliche und auch keine beliebig häufige Ermittlung der Blutzuckerwerte zu frei wählbaren Zeitpunkten. Dadurch ergibt sich im allgemeinen ein
0255 unvollständiges und wenig schlüssiges Bild zur Tageshistorie der Blutzuckerkonzentration. Insbesondere können kurzzeitige Schwankungen der Glucosewerte übersehen werden.

Häufig und zu beliebigen Zeitpunkten gewonnene
0260 Blutzuckerwerte würden für die Behandlung der verschiedenen Diabetes-Erkrankungen den Vorteil bieten, daß Gegenmaßnahmen, wie z. B. die Verabreichung von Insulin bei Diabetes Typ I oder von Medikamenten bei Diabetes Typ II, gezielt dann vorgenommen können, wenn
0265 ein meßtechnisch nachgewiesener Bedarf tatsächlich besteht. Im Gegensatz hierzu erfolgen die Gegenmaßnahmen bisher vorsorglich in einem festgelegten Zeitrahmen oder bei eintretendem Unwohlsein.

Eine beliebig häufig wiederholbare nicht-invasive
0270 Ermittlung der Blutzuckerwerte ergäbe auch für den Fall einer Schwangerschafts-Diabetes größere Sicherheit bei der Verfolgung des Werteverlaufes und damit im Bedarfsfall die Möglichkeit von zielgerichteten und damit den Schwangerschaftsvorgang nicht unnötig
0275 belastenden medikamentösen Maßnahmen.

Die derzeit zur Anwendung gelangenden Verabreichungsmethoden für Insulin werden von den Probanden als weit weniger störend empfunden als eine häufige Kontrolle des Blutzuckerwertes, z. B. durch Entnahme von Blut aus der Fingerkuppe.

Jederzeit ohne Blutentnahme feststellbare Blutzuckerwerte würden auch die Durchführung von umfassenden und systematischen Vorsorgeuntersuchungen über einen längere Zeitspanne vereinfachen unter vorgegebenen Randbedingungen, wie z. B. die Belastung des Probanden, die Zeitpunkte der Nahrungsaufnahme, die Art und Menge der Nahrung, usw. Durch solche systematischen Vorsorgeuntersuchungen können akute Fälle der sogenannten Impaired Glucose Tolerance IGT (= gestörte Glucose-Toleranz) aufgedeckt und damit eine bestehende Neigung zur chronischer Diabetes bereits im Vorfeld entdeckt und damit gezielt behandelt werden.

Die verallgemeinerte Erweiterung eines nicht-invasiven Meßverfahren mit Verfügbarkeit der Meßwerte in Echtzeit bietet auch für andere Anwendungsgebiete mit medizinischen Bezug neue Perspektiven. So ermöglichst es die Feststellung der Alkoholkonzentration im Blut in weniger als einer Minute ohne daß hierzu eine Blutprobe entnommen oder zur Werteermittlung ein Labor in Anspruch genommen werden muß.

Im Umweltbereich ist dieses Verfahren auch für die analytische Feststellung von Herbiziden und Insektiziden und Kohlenwasserstoffen in Trinkwasser geeignet. Hierbei kann der Meßsensor allerdings mit der Flüssigkeit direkt in Kontakt gebracht werden.

Der wesentliche Neuheitswert des Meßverfahrens besteht jedoch in seiner Eigenheit, die Inhaltsstoffe wässriger

Lösungen durch eine Begrenzungsschicht hindurch quantitativ und qualitativ feststellen zu können. Das Verfahren kann deshalb für ex-vivo-, in-vivo- und in-vitro-Untersuchungen angewandt werden.

Eine Selektions- bzw. Verstärkungseffekt des Meßsignals kann durch besondere Maßnahmen erreicht werden. So kann z. B. eine reaktive Substanz in die Flüssigkeit (z. B. das Blut) eingebracht werden und diese Substanz durch die Meßstrahlung oder eine andere Strahlungsart zu einer Reaktion angeregt werden. Diese Reaktion kann zu einer vorübergehenden oder bleibenden Änderung der Signatur der von der Flüssigkeit und/oder deren Inhaltssubstanzen emittierten Strahlung führen, je nachdem, ob eine vorübergehende oder eine bleibende physikalisch-chemische Veränderung der Substanz-Wechselwirkung durch die Strahlung erzeugt wird.

Dieses Verfahren kann z. B. in Form einer Indikatorreaktion zum Nachweis von Substanzen extrem niederer Konzentration in Flüssigkeiten und damit das Vorliegen eines schwachen Rückstreusignals dahingehend genutzt werden, daß durch die provozierte Reaktion mit einem zu diesem Zweck eingebrachten spezifischen Reaktionsstoff über den stochastischen oder systematischen Störpegel liegende Signalausprägungen erzeugt werden. Damit ist das Vorhandensein einer Substanz nachweisbar, die meßtechnisch sonst nicht genügend signifkant in Erscheinung treten würde. Solche provozierten Ausprägungen des Meßsignals sind z. B. für Antikörper- oder hormonale Reaktionen charakteristisch und können damit zum Nachweis von Krankheitserregern sowie von molekularen Wechselwirkungen und Konzentrationsänderungen von Hormonen im Blut verwendet werden.

Grundsätzlich kann in Erweiterung dieser Methode auch die dem Sensor zugewandte Außenseite der Trennwand oder die Sensoraußenfläche mit einer aktiven Substanz bestrichen werden, die zu einer selektiven Minderung bzw. Verstärkung und damit zu einer signifikanten Ausprägung der zum Nachweis einer Substanz bzw. einer Reaktion erforderlichen charakteristischen Strahlungssignatur führt.

D. Charakteristika eines Geräts zur nicht-invasiven Feststellung von Inhaltsstoffen in einer Flüssigkeit in quasi-Echtzeit

(Die Darstellung erfolgt bevorzugt am Beispiel der Blutzuckerbestimmung).

Ein Gerät zur Bestimmung des Blutzuckerwertes muß folgende Anforderungen erfüllen:

* es sollte eine Messung zu beliebigen Zeitpunkten beliebig häufig erlauben, ohne daß hierzu Blutproben entnommen werden müssen, d. h. es muß eine nicht-invasive Meß-Methode zugrunde gelegt werden;
* es muß eine Auswertung der Einzel- und Massenmeßwerte (Werte-Historie) erlauben, um damit für eine bestimmte Ausprägung der Glucosewerte unter Berücksichtigung der Blutzucker-Historie zu probandenspezifischen Maßnahme-empfehlungen zu gelangen.

Wellenlängenbereiche der Meßstrahlung

Die Nicht-Invasivität wird am besten durch Verwendung von Strahlung einer sich als ungefährlich erwiesenen Wellenlänge und Energiedichte erreicht. Als geeignet hat sich dabei die Infrarotstrahlung erwiesen, die einen Wellenlängenbereich von etwa 0,8 µm bis etwa 100

µm aufweist. Dieser Wellenlängenumfang wird zumeist unterteilt in den Bereich des nahen Infrarot (NIR) von etwa 0,8 µm bis etwa 2,5 µm Wellenlänge, des mittleren Infrarot (MIR) von etwa 2,5 µm bis etwa 15 µm Wellenlänge und des fernen Infrarot von etwa 15 µm bis etwa 100 µm Wellenlänge. (Statt der Wellenlänge wird auch die Wellenzahl = 1/Wellenlänge (in cm) bzw. 10^4/Wellenlänge (in µm) angegeben.

Strahlung durchdringt für Wellenlängen des sogenannten Infrarotbereichs die Haut in unterschiedlichem Maße. Bei niederen Frequenzen des nahen Infrarot wird die Strahlung bevorzugt durch Blut oder Hautpigmente, bei höheren Frequenzen vor allem durch Wasser absorbiert.

Die charakteristischen Spektralsignaturen für einzelne Substanzen liegen in bestimmten Abschnitten des genannten Infrarotbereichs. Die Tabelle 1 enthält die typischen Wellenzahlen zur spektroskopschen Identifizerung einiger biologisch relevanter Substanzen.

C-C-, C-N-, C-O- und andere einfache Kohlenstoffverbindungen besitzen charackteristische Absorptionswellenlängen im Bereich zwischen 6,5 µm bis 15 µm. Da Glucose diese Art von Bindungen ebenfalls enthält, weist sie in diesem Spektralbereich ausgeprägte Spektralsignaturen auf.

Da jedoch im Blut auch andere Substanzen vorhanden sind, die einerseits in einem Meßvorgang mitbestimmt werden können, andererseits deren charakteristische Spektralsignatur zur Unterscheidung gegenüber Blutzucker und auch untereinander heranzuziehen ist, wird ein breiter angelegter Infrarotbereich für die Messung herangezogen, als er für die Bestimmung nur

einer einzelnen Substanz unbedingt erforderlich ist. Lediglich für spezielle Meßaufgaben, wie z. B. die Ermittlung von Alkohol im Blut ist eine Beschränkung auf einen begrenzten Wellenlängenbereich möglich, um solche im Blut in natürlicher Ausprägung nicht vorhandene Substanzen zu erfassen und zu quantifizieren.

Bewährt hat sich als Meß- und Auswertemethode hierbei das Multispektralprinzip. Dabei nutzt man die substanzspezifischen Absorptions- bzw. Reflexions-Eigenschaften. Mehrdeutigkeiten von Signaturausprägungen einer Substanz infolge partieller Überlagerungen mit den Signaturausprägungen anderer Substanzen lassen sich über eine multispektrale Bewertung der Einzelausprägungen aufklären.

In seiner universell einsetzbaren Version wird das Gerät für eine Meßstrahlung im nahen, mittleren und fernen Infrarotbereich, beginnend ab etwa 0,8 µm bis etwa 30 µm ausgelegt. Je nach Meßaufgabe werden davon nur ausgewählte Teilbereiche des Spektrums herangezogen. Bei Spezialausführung des Gerätes z. B. zur Bestimmung nur einer oder mehrerer ähnlicher Substanzen, wird der Wellenlängenumfang auf den erforderlichen Meßbereich beschränkt ausgelegt.

Strahlungsquellen

Die verwendeten Strahlungsquellen können sowohl kohärenter (= Laser) als auch inkohärenter Natur sein.

Eine Laser-Strahlungsquelle bietete den Vorteil hoher Energiedichte und hoher Wellenlängenkonstanz. Sie verlangt jedoch zur Bestimmung spezifischer Substanzen, die auch eine Unterscheidung zu anderen Substanzen

beinhaltet, eine Veränderung der Strahlungsfrequenz über einen bestimmten Frequenzbereich. Bei den derzeit verfügbaren Laser-Strahlungsquellen ist diese Durchstimmbarkeit begrenzt. Aus diesem Grunde ist zur Erzeugung von Strahlung über einen größeren Frequenzbereich die Verwendung mehrerer Laser-Strahlungsquellen erforderlich.

Bei einer, auf eine einzige Substanz ausgelegten Gerätekonfiguration, wie z. B. zur Bestimmung der Alkoholkonzentration in Blut, ist eine einzige angepaßte Laser-Strahlungsquelle zum Zweck der Bestimmung und Diskriminierung ausreichend. Die Verwendung von Laser-Strahlungsquellen führt auch zu Problemen bei der Miniaturisierung, sodaß beim gegenwärtigen Stand der Technik deren Einsatz bevorzugt für (stationäre) Laborgeräte in Betracht kommt. Für "Handgeräte" sind sie nur dann geeignet, wenn die Meßaufgabe mit (bevorzugt) einer oder weniger Laser-Strahlungsquellen durchführbar ist.

Die inkohärenten Strahlungsquellen (wie z. B. eine Nernst-Strahler) besitzen den Vorteil, Wellenlängen über einen großen Bereich des gesamten Infrarotspektrums zu emittieren. Die Durchführung des Meßvorgangs erfordert jedoch eine Frequenzbegrenzung (= Bandpaßfilterung), wobei das Paßband (bei möglichst konstant bleibender Frequenzbandbreite) über den erforderlichen Wellenlängenbereich verschoben wird.

Bei Verwendung einer inkohärenten Strahlungsquelle ist die Verwendung von Bandpaßfiltern (eine geeigneten technischen Ausführung in Abhängigkeit von der besonderen Aufgabenstellung) zwingend erforderlich.

Im allgemeinen zeigen inkohärente Strahlungsquellen

zudem ausgeprägte wellenlängen- und temperaturspezifische Abhängigkeit der emittierten Strahlungsenergie. Aus diesem Grunde sind bei Verwendung inkohärenter Strahlungsquellen technische Maßnahmen zur Gewährleistung einer konstanten frequenzabhängigen Energiedichte über den Meßfrequenzberich und für die vorgegebenen Bandpaßbreite des Filters erforderlich.

Eine frequenzabhängige Energievariation ist auch erforderlich, um über den gesamten Meßbereich der Messung konstante Energiedichte für die jeweilige Eindringtiefe zu gewährleisten, da die Eindringtiefe grundsätzlich von der Frequenz der Meßstrahlung bestimmt wird.

Weitere Maßnahmen der Manipulation der Meßstrahlung werden unter "Strahlungsmodulation" dargelegt.

Strahlungsführung am Meßort

Zum Zweck der Bestimmung der Blutinhaltsstoffe wird eine geeignete Stelle des menschlichen Körpers mit Meßstrahlung beaufschlagt, die aus dem Körper durch Streuung und/oder Reflektion zurückkehrende modulierte Strahlung erfaßt und bezüglich ihrer geänderten spektralen Signatur analysiert.

Auf dem Weg von der Strahlungsquelle zum Meßsensor erfolgt eine Abschwächung der Strahlungsintensität und gleichzeitig eine Überlagerung der substanzspezifischen Signalanteile durch stochastische und systematische Einwirkungen.

Die Unzulänglichkeit eines schwachen Meßsignals kann behoben werden durch eine optische Vorrichtung, die ein

Eindringen der gesamten Strahlung in tiefere Schichten der Trennwand (= Hautschichten) und deren Totalreflektion ohne Energieverlust gewährleistet. Es handelt sich hierbei um eine sogenanntes ATR-Element (ATR= attenuated total reflection = abschwächte Totalreflektion).

Das ATR-Element kann in verschiedenen zweckdienlichen Ausführungen zur Anwendung gelangen. Wesentlich bei dessen konstruktiver Gestaltung ist dabei die Sicherstellung einer schlüssigen Auflage am Meßort, zudem eine geeignete Strahlführung zur Gewährleistung einer genügend tiefen Eindringung des Meßstrahls bei maximal häufiger Wechselwirkung mit der Meßsubstanz sowie der Totalreflektion.

Ein solches ATR-Element kann auch am Ende von mindestens zwei Lichtwellenleitern angebracht werden, wobei die Meßstrahlung in einem Leiter zu ATR-Element hin und im zweiten Leiter vom ATR-Element weg zum Sensor hin geleitet wird.

Eine weitere technische Realisierung des ATR-Prinzips ergibt sich durch die Verwendung kristalliner Fasern, die Infrarotstrahlung leiten. Der Vorteil bei Verwendung dieses Materials besteht in dessen sehr hoher Transparenz im Spektralbereich von 0,4 µm bis 30 µm.

Zudem weist es eine geringere Wasserlöslichkeit auf und ist resistenter gegenüber Oberflächendegradation als die üblicherweise verwendeten Materialien wie Si, GaAs und einige Zn-Verbindungen.

Wegen der guten Bearbeitbarkeit des kristallinen Materials können Oberflächenrauhigkeiten kleiner als 50

nm und Abweichungen von der Idealform in der Größenordnung von 10 µm erreicht werden. Wegen seiner hohen Widerstandsfähigkeit gegenüber aggressiven Flüssigkeiten und Gasen eignet sich dieses Material auch für den Meßeinsatz in der Umwelttechnik.

Durch ein hyperbolisch geformtes Faserende kann sowohl sichtbare als auch Infrarot-Strahlung über die Faser geleitet und fokusiert und damit höhere Strahlungsintensitäten zum Ort der zu bestimmenden Substanzen übertragen werden. Verzweigt man den Strahlweg auf mehrere Fasern oder auf mehrere aufgespaltene Faserenden, dann können gleichzeitig mehrere benachbarte oder weiter auseinander liegende Meßorte erreicht und bedient werden. Für den Fall der Blutmessung können dies z. B. mehrere Aufpunkte auf die Lippe und/oder auf der Zunge sein. Dadurch werden Meßfehler durch zufällige Wahl eines einzigen, jedoch ungeeigneten Auflageortes vermieden.

Wegen der speziellen optischen Eigenschaften des ATR-Elements wird wegen der Totalreflektion der eingebrachten Strahlungsenergie der relative Einfluß stochastisch einwirkender Störeinflüsse auf das Meßsignal gering gehalten. Somit erfolgen die wesentlichen Veränderungen der spektralen Strahlungsintensität durch Absorption der mit der Strahlung in Wechselwirkung tretenden Inhaltsstoffe des Blutes.

Ein Nachteil der konventionellen ATR-Anwendung besteht in deren geringen Sensitivität zur Erfassung von Substanzen mit geringer Konzentration. Dies ist bedingt durch die Notwendigkeit, den Meßstrahl unter einem bestimmten Winkel über eine abgeschrägte Kante in das ATR-Element einzubringen, um Totalreflektion der

Strahlung zu gewährleisten. Dadurch werden, bedingt durch die interne Reflektion im ATR-Element entlang der Auflagefläche nur Meßpunkte in inkrementalen Abständen erfaßt, die mindestens der geometrischen Strahlweite entsprechen. Als Folge davon tritt der Strahl mit einem bestimmten Teilsegment (minimaler Ausdehnung) nur jeweils einmalig in Wechselwirkung; die Bereiche zwischen diesen Aufpunkten werden nicht meßtechnisch erfaßt.

Durch eine flächendeckende Eindringung des Meßstrahls über die gesamte Auflagefläche des Kontaktkörpers und die damit gleichzeitig stattfindende Mehrfacherfassung jeden Meßpunktes würde erreicht, Substanzen geringer Auftretenshäufigkeit zu detektieren und zudem die Meßgenauigkeit grundsätzlich zu erhöhen. Die Folge wäre neben dem Nachweis ansonsten nicht entdeckbarer Substanzen auch die signifikante Unterscheidbarkeit von Stoffen mit ähnlich ausgeprägter spektraler Signatur.

Die Verbesserung der Erfaßbarkeit von Substanzen geringer Konzentration wird durch eine optische Vorrichtung erreicht, mit deren Hilfe die Meßstrahlung in einen optischen Resonanzzustand versetzt wird. Man bedient sich hierzu einer Schichtung von optischen Materialien mit verschiedenen Brechnungskoeffizienten, die in Abhängigkeit von der Strahlungsfrequenz und dem repräsentativen Brechungskoeffizienten des Meßobjekts - das ist im vorliegenden Fall das Gewebe und die blutführenden Bereiche - einen bestimmten räumlichen Abstand zueinander aufweisen müssen.

Im Prinzip kann diese Vorrichtung aus einer Halbkugel bestehen, an deren ebenen Fläche zwei aufeinanderfolgende transparente Schichten schlüssig aufgebracht sind. Die äußere Schicht stellt dabei auch

gleichzeitig die Auflagefläche (= Kontaktfläche) auf die Hautoberfläche dar.

Um den erforderlichen Resonanzzustand zu erreichen, müssen das Material der Halbkugel und das der äußeren Resonanzschicht einen hohen Brechungsindex n_1 bzw n_3, das der dazwischenliegenden Abstandsschicht einen niedrigen Brechungsindex n_2 aufweisen. Dabei kann $n_1 = n_3$ sein und damit wird $n_2 < n_1$, $n_2 < n_3$.

Die Dimensionierung der Halbkugel, die Dicke der Abstandsschicht und der Resonanzschicht wird in Abhängigkeit von der Frequenz der Meßstrahlung, sowie der optischen Eigenschaften des Meßobjekts festgelegt.

Der Meßstrahl wird über die Halbkugel in das optische Element eingeleitet und kehrt in substanzspezifisch modulierter Form von dort auch wieder zurück. Die Verwendung einer Halbkugel anstelle z. B. eines Prismas bietet den Vorteil, daß der Einstrahlwinkel der Meßstrahlung einfacher variiert werden kann. Dabei ist auch zu beachten, daß die Verhältnisse beim Übergang von der Resonanzschicht zur Hautoberfläche den Anforderungen zur Erzielung von Totalreflektion genügen.

Beim Eintreten des Resonanzfalls bilden sich in der Phasenschicht stehende Wellenstrukturen der Meßstrahlung aus, deren Feldausprägung sich auch in das Meßobjekt hinein auswirken. Da die Resonanzschicht im Vergleich zur Breite der Meßstrahls eine geringe geometrische Ausdehnung aufweist, ergeben sich auch kleine Abstandsinkrements für die Positionen der einzelnen Meßpunkte entlang der Kontaktfläche und deswegen auch eine erhöhte Anzahl von quasi kontinuierlich aneinandergereihten Meßpunkten im

Kontaktbereich.

Die im Resonanzfall durch die stehenden Wellenstrukturen erreichten Mehrfachmessungen führen zu einer Betonung der Absorptionsausprägung, damit zu einer Erhöhung der Meßempfindlichkeit und somit gleichzeitig zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Detektion von Substanzen geringer Konzentraion im Blut, die mit der herkömmlichen ATR-Anwendung nicht erfaßt würden.

Polarisation und Pulsung

Für eine vorgegebene Wellenlänge ist der Grad der Reflexion vom Polarisationswinkel der Strahlung abhängig. Durch Wahl eines geeigneten Polarisationswinkels ist es möglich, den Kontrast der spektralen Ausprägung und damit die Wirksamkeit der Detektion und der Unterscheidung von unterschiedlichen Substanzen wesentlich zu erhöhen.

Grundsätzlich ist auch die Verwendung von zufallspolarisierter Meßstrahlung zulässig. Durch die meßtechnisch bedingten Reflexionen der Strahlung an und in den optischen Elementen wird einem Teil der Strahlung jedoch eine bestimmte Polarisationsausprägung aufgezwungen. Da der entsprechende Strahlungsanteil und seine bevorzugte Polarisationsebene sich stark zufallsbedingt einstellen und für den Meßvorgang exakt auch nicht bekannt sind, ergibt sich somit eine gewisse Unsicherheit bei der Erfassung bzw. bei der Interpretation der Meßwerte.

Zur Vermeidung dieser Unsicherheiten wird polarisierte Strahlung - das ist Strahlung einer einheitlichen Polarisationsausprägung - verwendet.

Die Polarisationsebene wird dabei im Verlauf der Messung über den Gesamtbereich aller Polarisationsebenen geändert, wobei jedoch die Horizontal- und der Vertikalpolarisation besondere Beachtung findet. Zudem können auch noch dynamische Variationen vorgenommen werden, wie z. B. zirkular und elliptische Polarisation, und links- und rechtsdrehende Polarisation.

Die geeignete Variation des Polarisationswinkels während des Meßvorgangs führt auch zu einer Erhöhung der Meßgüte im Hinblick auf die Identifizierbarkeit und Unterscheidbarkeit der einzelnen Inhaltssubstanzen.

Substanzspezifische elektrische Feldkomponenten existieren für alle drei räumlichen Richtungen der reflektierenden Strahlung. Durch die Kombination des Reflexionsgrades für verschiedene Polarisationsebenen der Meßstrahlung lassen sich die Absorptionskoeffizienten für alle drei räumlichen Richtungen einer anisotropen Meßprobe bestimmen, ohne daß diese jeweils entsprechend ausgerichtet werden muß. Damit erhält man neben der wellenlängenabhängigen Signatur unter Verwendung zufallspolarisierter Strahlung auch noch einen Satz polarisationsabhängiger Meßvariablen und damit erhöhte Zuverlässigkeit bei der Erkennung einzelner Substanzen und der Festlegung der dazugehörigen Konzentrationen.

Im allgemeinen erfolgt die Strahlungsbeaufschlagung des Meßobjekts kontinuierlich während des geamten Meßvorgangs. In jedem Fall baut sich bei der Einwirkung des Strahlungsfeldes im Meßobjekt ein Gegenfeld auf, dessen Stärke die effektive Eindringtiefe bestimmt. Eine zeitliche Verkürzung der Einwirkdauer der

Meßstrahlung führt zu einer größeren Eindringtiefe unter der Voraussetzung, daß während der Einwirkdauer auch ausreichend Strahlungsenergie bereitgestellt wird. Die maximale Eindringtiefe ergibt sich somit durch eine Optimierung des Produkts aus der Strahlungsenergie pro Flächeneinheit bzw. pro Volumeneinheit mit der Zeitdauer der Einwirkung.

Für die Durchführung der Messung bedeutet eine diskontinuierliche Strahlungsbeaufschlagung des Meßobjekts eine erhöhte Eindringtiefe des Meßstrahls. Grundsätzlich könnte dieser Effekt durch Pulsung der Strahlungsenergie erreicht werden. Wegen der Steilheit der Impulsflanke können sich dabei jedoch unerwünschte Resonanzerscheinungen und unerwünschte Modulationsfrequenzen einstellen, sodaß einem stetigen Übergang zwischen Intensitätsminimum und Intensitätsmaximum, z. B. in Sinusform oder zumindest unter Vermeidung von Intensitätsunstetigkeiten, der Vorzug gegeben wird.

Verbesserung der Spektralsignaturen

Im allgemeinen ist zur Feststellung und zur Identifizierung einer bestimmten Substanz in einer Stoffmischung die Detektion der spektralen Signaturen über einen größeren Wellenlängenbereich notwendig als dies bei isoliertem Vorliegen nur einer einzigen Substanz erforderlich ist. Die Erfassung der Signaturen hat aus energetischen Gründen mit einer bestimmten Bandpaßbreite des Meßsensors zu erfolgen. In Erfüllung dieser Anforderungen werden die einzelnen Ausprägungen der spektralen Signatur nicht mit der erforderlichen Präzision abgebildet. Zudem dringt die Strahlung in Abhängigkeit von der Wellenlänge und der Polarisationsausprägung unterschiedlich tief in das

Medium (die Haut) ein. Die Folge dieser beiden systematisch wirkenden Effekte ist eine Unsignifikanz und Mehrdeutigkeit des Meßsignals.

Eine Konstanz der Eindringtiefe kann annähernd durch Variation und Anpassung der Strahlungsenergie in Abhängigkeit von der Frequenz und der Polarisation der Meßstrahlung erreicht werden. Demgegenüber erfordert die Rekonstruktion spektraler Feinstrukturen die Anwendung aufwendiger mathematischer und numerischer Korrekturverfahren.

In ihrer Erscheinung stellen die durch Messung gewonnenen Signaturen eine unscharfe Abbildung der "wirklichen" Signaturen dar. Die Unschärfe wird neben den instrumentellen Abbildungsfehlern auch verursacht durch Anlagerungseffekte zwischen den einzelnen Molekülen, durch Dopplereffekte und durch Kollissionseffekte.

Für Flüssigkeiten sind diese Wechselwirkungen zwischen benachbarten Molekülen komplizierter zu beschreiben und ausgeprägter wirkend als in Gasen.

Zielsetzung der Korrekturmaßnahmen ist die Verbesserung des spektralen Auflösungsvermögens, worin auch die Korrektur der durch Moleküldynamik verursachten Bewegungsunschärfe eingeschlossen ist.

Hierzu werden Methoden aus der Kategorie der Rückfaltungs-operationen angewandt. Das Problem besteht dabei in der Erkennbarkeit und der Bewertung der unterschiedlichen Einflußgrößen, die zu einer Verbreiterung und damit zur Unschärfe der Spektrallinien führen.

Insbesondere ist dabei zu berücksichtigen, daß die Verbreiterungsprofile einer exponentiellen Faltungsoperation folgen. Um die Rückfaltung vorzunehmen, muß die instrumentenbedingte Verbreiterung meßtechnisch gering gehalten werden.

Ein grundlegendes Problem bei der Anwendung der Rückfaltungsoperationen stellt der Einfluß statistischer Störungen auf das Meßsignal dar. Es ist deshalb erforderlich, die stochastisch auftretenden Rauscheinflüsse von den substanzspezifischen Signalausprägungen zu unterscheiden. Dies kann einerseits durch eine vorangehende Filterung des Signals erfolgen, aber auch durch Unterdrückung statistischer Störanteile im Rahmen der Rückfaltungsoperation.

Bei der Modellbildung für die Durchführung der Rückfaltungsoperation ist auch die räumliche und die zeitliche Kohärenz der Strahlungsquelle zu berücksichtigen.

Durch die wellenlängenbedingte unterschiedliche Eindringtiefe der Meßstrahlung in das Meßobjekt werden nicht nur unterschiedliche Volumenmengen, sondern wegen der funktionalen Schichtung des Gewebes auch Volumenbereiche unterschiedlicher Zusammensetzung erfaßt. Dies führt dazu, daß die prozentualen Anteile einzelner Substanzen an der Gesamtmenge unterschiedlich bewertet und (bei fälschlicher Unterstellung jeweils gleicher Eindringtiefe) unrichtige Konzentrationswerte für eine Substanz, z. B. den Blutzucker, geschätzt werden.

Die genannte Fehlerquelle kann durch Ermittlung der Veränderungen der spektralen Signatur bei inkrementaler

Veränderung der Eindringtiefe behoben werden. Eine solche Bstimmung der spektralen Beiträge einzelner Schichten ist zur Steigerung der Meßpräzision und vor allem bei der Interpretation der Meßwerte sowie zur Unterscheidung einzelner Substanzen erforderlich, da das Meßsignal integralen Charakter aufweist. Die Integralität ist dadurch gekennzeichnet, daß die spektralen Beträge aus allen Bereichen des durch die Eindringtiefe festgelegten Meßvolumens in nicht unterscheidbarem Maße im Meßsignal vorhanden sind.

Eine analytische Betrachtung der einzelnen Beiträge aus verschiedenen Schichten und die dann mögliche Abschätzung der Dämpfung der Meßstrahlung beim Durchgang durch diese Schichten führt zu einer höheren Präzision bei der Ermittlung des Mengenverhältnisse einer spezifischen Substanz, z. B. des Blutzuckers, und damit zu einer Steigerung der Genauigkeit bei dessen Konzentrationsermittlung.

Als mathematische Verfahren kommen Methoden der Inversions-Analyse zur Anwendung. Hierbei wird auf der Grundlage der Werte der Integralmessung auf die räumlich variierenden Einflüsse aus den Einzelschichten in Abhängigkeit von der Wellenlänge und der Polarisation geschlossen. Das praktische Problem bei der Modellbildung ist hierbei die Wahl der Anzahl und die Wahl der Abmessung der einzelnen Schichten unter Zugrundelegung der ermittelbaren Meßwerte dahingehend, daß der dabei entstehende Fehler einen Minimalwert annimmt. Ein weiteres Problem ist die Stabilität des physikalischen Problems dergestalt, daß es sich stetig verhält gegenüber den äußeren Daten, die gemessen werden können.

Identifizierung und Diskriminierung

Die Vielzahl der im Blut vorhandenen Substanzen und die teilweise Ähnlichkeit der Spektralsignaturen verlangt zu deren Identifizierung und Unterscheidung eine multispektrale Erfassung der Absorptions- bzw. Reflexionsausprägungen. Die unabhängigen Variablen des multivariaten Datensatzes sind dabei die Wellenlänge und die Polarisation.

Durch Anwendung von Verfahren der multivariaten Statistik läßt sich damit das Vorhandensein bestimmter Substanzen in der Meßflüssigkeit nachweisen. Es handelt sich hierbei vor allem um die Methoden der Clusteranalyse, der Diskriminanzanalyse sowie der Varianzanalyse.

Für die Bestimmung der Beiträge einzelner Signaturbeiträge am integralen Meßsignal sind charakteristische isolierte Signaturausprägungen von Einzelsubstanzen aufzufinden und zu quantifizieren. Dies erfolgt durch Bestimmung von Spektralausprägungen spezifischer Substanzen in jenen Wellenlängenbereichen, die mit großer Wahrscheinlichkeit nicht durch Beiträge anderer Substanzen überlagert sind. Im allgemeinen erstreckt sich dieser charakteristische Merkmalsbereich über einen sehr kleinen Wellenlängenumfang; er erlaubt jedoch bereits eine grundsätzlich Bestimmung der Konzentration dieser Substanz aus einem Substanzgemisch.

Im Folgeschritt werden die Beiträge der bezüglich der Absolutmenge identifizierbaren Einzelanteile von der integralen Spektralsignatur abgetrennt. Für weitere Substanzen wird in analoger Weise so lange verfahren, bis die zu identifizierende und quantitativ zu bestimmende Substanz bezüglich ihrer Spekralsignatur

isoliert vorliegt.

Die Ermittlung der charakteristischen Clustereigenschaften der zu bestimmenden Substanz wird durch Bestimmung der spektralen Signatur einer Musterprobe definierter Konzentration der Substanz erreicht.

Die für diesen Diskriminierungs- und Isolierungsvorgang angewandten Verfahren sind die Regressions-, die Korrelations- und die Faktorenanalyse. Für die Bestimmung der Beiträge der Einzelsubstanzen hat sich auch die Korrelations- bzw. die Regressionsbeziehung zwischen einzelnen Spektrallinien aus Teilbereichen der Substanzsignatur bewährt.

E. Beschreibung des neuartigen Systems

Das der Erfindungsidee zugrundeliegende Meßgerät ist einfach aufgebaut und zu bedienen. Es eignet sich daher zur Eigenbestimmung der Konzentration von Blutinhaltsstoffen, insbesondere der Blutzucker- und Alkoholwerte, durch den Probanden selbst, nicht-invasiv, d. h. ohne notwendige Blutentnahme, direkt durch die Haut hindurch.

Zur Vornahme des Meßvorgangs wird eine ebene Auflagefläche, die am Ende einer dünnen Meßleitung angebracht ist, für einige Sekunden an eine genügend transparente Stelle des menschlichen Körpers schlüssig angedrückt. Als geeignet haben sich hierbei das Ohrläppchen, die Unterlippe und die Zungenspitze erwiesen.

Der gesamte Meßvorgang erfolgt physikalisch ohne Zuhilfenahme chemischer Substanzen; die

Meßwerterfassung, - aufbereitung, -auswertung und -speicherung wird ausschließlich in digitaler Form vorgenommen.

Die konsequente Digitalisierung des Meßverfahrens erleichtert den Meß- und den Eichvorgang erheblich. Letzterer wird unter Zuhilfenahme digitalisierter Referenzspektren sowohl für die Strahlungsquelle als auch die Referenzsubstanzen und die wesentlichen Blutinhaltsstoffe geräteintern vorgenommen und erfordert keine externe Einflußnahme. Zudem erlaubt diese Vorgehensweise auch die Erfassung und Korrektur von physikalisch und technisch bedingten Strahlungsverfälschungen.

Eine kohärente oder inkohärente Strahlungsquelle emittiert Infrarotstrahlung einer bestimmten Energiedichte über einen bestimmten Wellenlängenbereich. Der Umfang des Wellenlängenbereichs wird nach den Kriterien der Meßaufgabe festgelgt. Bei einem Universalgerät wird ein größerer Wellenlängenbereich (z. B. von 0,8 µm bis 30 µm) gefordert, bei Spezialausführungen (z. B. zur Blutzucker- oder Alkoholbestimmung) ist ein entsprechend kleinerer Wellenlängenumfang ausreichend. Bei Verwendung einer kohärenten Strahlungsquelle (Laser) wird für den Allgemeinfall eine Durchstimmbarkeit und eine Aneinanderfügung von Strahlungsquellen unterschiedlicher Wellenlängenbereiche notwendig. Inkohärente Strahlungsquellen weisen demgegenüber bereits eine große Emissionsbandbreite auf.

Die Energieversorgung kann entweder intern (durch Batterien) oder extern (z. B. durch Anschluß an das Netz oder einen Zigarettenanzüder im Kraftfahrzeug)

erfolgen. Für eine am Körper des Probanden tragbare Ausführung können Batterien in einer Gürteltasche mitgeführt werden.

Für den Meßvorgang ist die von der Strahlungsquelle emittierte Strahlung zu modulieren. Diese Modulation kann in drei Stufen erfolgen, wobei die Stufenfolge variiert werden kann.

In einer Stufe wird die Bandbreite der Meßstrahlung festgelegt. Dieser Vorgang erfolgt durch Einschaltung eines Bandpaßfilters, das Strahlung eines eng begrenzten Wellenlängenbereichs passieren läßt.

Zur Durchführung der Messung ist es erforderlich, die Zentralfrequenz des Bandpaßfilters bei konstanter Paßbandbreite über einen großen Wellenlängenbereich zu verschieben. Dieser Effekt kann duch Kombination mehrerer Einzelfilter erzielt werden. Wesentlich ist hierbei eine Abstimmung der Filtercharakteristik im Hinblick auf die verfügbare Energie der Meßstrahlung und im Hinblick auf die zu erzielende Eindringtiefe der Strahlung in das Meßobjekt.

Bei Verwendung kohärenter durchstimmbarer Strahlungsquellen kann eine beschränkte Durchstimmbarkeit der Strahlungsquelle erreicht werden. Eine Bandbreitenbegrenzung der Meßstrahlung wird jedoch auch in diesem Fall notwendig und von Vorteil sein. Auch hier muß eine Abstimmung der Strahlungsenergie bezüglich der Bandbreite und der Wellenlänge vorgenommen werden.

In einer weiteren Stufe erfolgt eine gerichtete Polarisierung der Meßstrahlung (wobei grundsätzlich die Emission zufallspolarisierter Strahlung durch die

Strahlungsquelle ausgegangen wird). Die bevorzugten Polarisationsmoden sind die (originäre) Zufallspolarisation, die Horizontal- (H) und Vertikalpolarisation (V), Links- und Rechtsdrehung der Polarisationsrichtung der Meßstrahlung.

Damit ist die Polarisationsausprägung der Meßstrahlung vor Wechselwirkung mit dem Meßobjekt festgelegt.

Nach Wechselwirkung der Meßstrahlung mit dem Meßobjekt wird der Anteil einer bevorzugten Polarisationsrichtung detektiert. Dabei werden die gleichen Polarisationsausprägungen gewählt wie für den Meßstrahl vor Wechselwirkung mit dem Meßobjekt. Auf diese Weise läßt sich eine Kombination verschiedener Polarisationmoden der Strahlung erreichen, z. B. VV, VH, HV HH, usw..

Durch diese Vorgehensweise wird die Anzahl der durch die Strahlungsfrequenz gegebenen Meßvariablen um den Satz der durch die Polarisationsmodi gegebenen Meßvariablen dergestalt erhöht, daß neben den Multispektralsignaturen auch die Multipolarisationssignaturen erfaßt werden als Erkennung und Unterscheidung verschiedener Substanzen.

In einer weiteren Stufe wird der Fluß der Meßstrahlung in zeitlicher Folge unterbrochen. Die damit erzielte Pulsierung kann spontan oder transient (z. B. sinusförmig) erfolgen. Der Zweck dieser Strahlungsmanipulation ist eine Beeinflussung der Eindringtiefe. Die vorliegenden Erfahrungswerte für die Eindringtiefe basieren auf einer kontinuierlichen Strahlungsbeaufschlagung des Meßobjekts. Durch eine kurzzeitige Strahlungsbeaufschlagung wird eine Erhöhung der Eindringtiefe erzielt. Die Dauer dieser

Kurzzeitigkeit ist von den optischen Eigenschaften des Meßobjekts, der Wellenlänge und der Polarisation abhängig und muß für die Bestimmung spezifischer Meßsubstanzen individuell festgelegt werden. Für eine spezifische Substanz kann sie bei verschiedenen Probanden als gleichbleibend angesehen werden.

Die Zuleitung der modulierten Strahlung zum ATR-Element erfolgt in einem optisch abgeschirmten Lichtwellenleiter, um störende Einflüsse durch Streulicht zu vermeiden. (Analog wird auch bei der Ableitung der Meßstrahlung vom ATR-Element zum Sensorelement verfahren).

Die Einkopplung der Strahlung in das ATR-Element erfolgt entweder unter einer konstanten oder einem variablen Winkel. Die Art der Einkopplung bestimmt in gegenseitiger Abhängigkeit auch die Art der Ausführung des ATR-Elements.

Bei einer prismenförmigen Ausführung des ATR-Elements sind dem Einkopplungswinkel zur Gewährleistung der Funktionsfähigkeit enge Grenzen gesetzt. Eine Veränderung des Winkels innerhalb der zulässigen Grenzen führt zu einer Verlagerung der Meßpunkte am Meßobjekt. Dies kann Mehrdeutigkeit der Meßsignals zur Folge haben. Dieser Effekt wird durch die Verwendung einer halbkugelförmigen Oberfläche des ATR-Elements vermieden. Zur Erhöhung der Wechselwirkung der Strahlung mit dem Meßobjekt wird das ATR-Element an der Auflagefläche zum Objekt noch mit verschiedenen dünnen Oberflächenschichten versehen, die als Distanz- und Resonanzschichten wirken.

Im einzelnen Fall ist die konstruktive Gestaltung des ATR-Elements von der Meßaufgabe abhängig.

Nach Passieren des zweiten Polarisationsfilters gelangt die Meßstrahlung zum Strahlungssensor. Nach Digitalisierung des analogen Intensitätssignals der wellenlängen- und polaristionsmodus-abhängigen Strahlungsintensität erfolgt die Auswertung und die Speicherung des Konzentrationswertes des Inhaltsstoffes.

Im wesentlichen wird mit Hilfe der Auswertung die Spektralsignatur gesuchter Substanzen identifiziert, von den Spektalsignaturen anderer Texturen diskriminiert und als Ereignis einer Zeitserie gespeichert.

Die gewonnenen Meßwerte können digital auf Datenträgern abgespeichert und dann in Losen unterschiedlicher Größe ausgewertet werden. Damit lassen sich Hinweise auf probandenspezifische Verhalten ableiten, das z. B. zur Auslösung einer Warnfunktion oder als Aufforderung für die Verabreichung eines bestimmten Medikaments ausgelegt werden kann.

Darüberhinaus kann man die Meßwerte problemlos auf Computer in Arztpraxen und Kliniken zur weiteren Verwendung übertragen.

Bezüglich der Größe des Gerätes dürften zwei Ausführungen von marktwirtschaftlicher Bedeutung sein, nämlich ein solches in der Größe eines tragbaren PC für die Arztpraxis und ein solches von der Größe eines Walkman, das vom Probanden am Körper getragen werden kann.

Substanz	*Anregung*	*Wellenzahl (cm^{-1})*
Wasser	sym Streckung	3652

	assym Streckung	3756
	Scherung	1586
Alkohole	OH-Streckung	3600 - 3200
	OH-Knickung	11500 - 1300
	CO-Streckung	19220 - 1000
Aromate	CH-Streckung	3300
	CC-Streckung	11600
Amine	NH-Streckung	3500 - 31300
Carboxyl-Säure	CO-Streckung	1740 - 120
Amide	CO-Streckung	1670 - 1640
	NH-Streckung	3500 - 3100
	NH-Knickung	1640 - 1550
Lipide	CH-Streckung	2300 - 2350
	CH2,CH3-Strckg	1680 - 1760
Proteine		2080 - 2220
	NH-deformation	1560 - 1670
Carbohydrate	CO, OH	2060 - 2150

Tabelle 1:
Typische Wellenzahlen zur spektroskopischen Identifizierung einiger biologisch relevanter Substanzen

ANSPRÜCHE

1. Ein Bestimmungssystem zum unmittelbaren qualitativen und quantitativen, quasi-zeitverzugsfreien, hochspezifischen nichtinvasiven Nachweis von Inhaltsstoffen des Blutes, z. B. Blutzucker, Cholesterin, Lipide, Peptide, Harnstoff, Alkohol, Medikamente und andere Substanzen durch Messung spektraler Signaturen, ohne Entnahme einer Blutprobe, sondern lediglich durch leichtes Andrücken eines Teiles der Meßvorrichtung, z. B. eines kleinen Glaskörpers, an die Hautoberfläche für einige Sekunden;

2. nach 1. und dadurch gekennzeichnet, daß grundsätzlich keine vorübergehenden oder permanenten Veränderungen oder gar Verletzungen der Hautoberfläche, z. B. zur Anbringung von Meßsonden oder den Meßvorgang unterstützenden Hilfskomponenten an die Oberfläche bzw. Einbringung unter die Oberfläche der Haut erforderlich sind;

3. nach 1. und 2. und dadurch gekennzeichnet, daß die Meßvorrichtung geeignet ist, Inhaltsstoffe nicht-invasiv auch in anderen Flüssigkeiten (außer Blut) qualitativ und quantitativ durch eine Trennwand hindurch zu ermitteln, wobei das Meßverfahren und die Meßvorrichtung auch bei direktem Kontakt mit der die substanzspezifischen Substanz(en) enthaltenden Flüssigkeit die Bestimmung der qualitativen und quantitativen Meßgrößen erlaubt;

4. nach 1. bis 3. und dadurch gekennzeichnet, daß das Meßobjekt an einer geeigneten Stelle mit Hilfe der Meßvorrichtung mit Strahlung bevorzugt aus dem nahen und mittleren Infrarotbereich beaufschlagt wird und dadurch eine Änderung der Strahlungseigenschaften in substanz- und konzentrationsspezifischer Abhängigkeit als Folge der Wechselwirkung mit dem Meßobjekt und somit auch der Inhaltsstoffe in der Flüssigkeit erfolgt;

5. nach 1. bis 4. und dadurch gekennzeichnet, daß für ergänzende und die Meßsicherheit und die Meßgenauigkeit erhöhende Maßnahmen gegebenenfalls auch andere Wellenlängenbereiche herangezogen werden können;

6. nach 1. bis 5. und dadurch gekennzeichnet, daß der Eingang der Meßstrahlung in das und der Ausgang der Meßstrahlung aus dem Meßobjekt an der gleichen Stellen am Meßobjekt erfolgen;

7. nach 1. bis 6. und dadurch gekennzeichnet, daß Elemente mit optischen Eigenschaften nach dem Prinzip der abgeschwächten Totalreflektion (= attenuated total reflection) verwendet werden, wobei diese Elemente durch geeignete Formgebung, z. B. als Prisma, Trapez, Faser und andersweitig, dahingehend ausgebildet sind, daß ein Maximalwert an Energie für die aus dem Meßobjekt zurückkehrende Strahlung mit substanzspezifischer spektraler Signatur erreicht wird;

8. nach 1. bis 7. und dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich auch noch optische Elemente verwendet werden, die eine Erhöhung der Meßpunkteanzahl an der

Kontaktfläche der Meßvorrichtung mit dem Meßobjekt, z. B. durch Erzeugung eines optischen Resonanzeffektes oder einer Phasenverschiebung, und damit eine Erweiterung des Meßumfangs von einzelnen Meßpunkten auf die gesamte Größe der Kontaktfläche erreicht wird;

9. nach 1. bis 8. und dadurch gekennzeichnet, daß in den grundlegend erforderlichen und den darüberhinausgehenden Wellenlängenbereichen Meßstrahlung kohärenter Natur (z. B. durch Laserdioden erzeugte Strahlung) oder inkohärenter Natur (z. B. eines Nernst-Strahler erzeugte Strahlung) verwendet wird;

10. nach 1. bis 9. und dadurch gekennzeichnet, daß aus den verfügbaren Wellenlängenbereichen der Meßstrahlung jeweils nur ein definiertes Frequenzband zur Beaufschlagung des Meßobjekts herangezogen wird und dieses Frequenzband über den zur Bestimmung spezifischer Inhaltsstoffe erforderlichen Frequenzbereich kontinuierlich verschoben wird, und daß dieser Vorgang während der Zeit der Messung einmalig oder mehrfach erfolgt, wobei je nach Wellenlänge der Strahlung auch deren Energie verändert wird;

11. nach 1. bis 10. und dadurch gekennzeichnet, daß die Festlegung der Frequenzbandbreite und die Verschiebung des Frequenzbandes über die gesamten für die Bestimmung der Inhaltsstoffe erforderlichen Wellenlängenbereiche mit Hilfe geeigneter optischer Filter mit Bandpaßeigenschaften oder durch geeignete Maßnahmen zur Änderung der Emissionsfrequenz der Strahlungsquelle (z. B. durch Frequenzdurchstimmung des Lasers) oder durch Kombination von

Stahlungsquellen unterschiedlicher Strahlungsfrequenz erfolgt;

12. nach 1. bis 11. und dadurch gekennzeichnet, daß neben der kontinuierlichen Frequenzbandverschiebung auch andere Modulationen der Meßstrahlung vorgenommen werden, z. B. indem der Meßstrahlung ein besonderes Polarisationsverhalten aufgeprägt oder indem die Strahlung bezüglich Intensität und Zeitdauer verändert wird;

13. nach 1. bis 12. und dadurch gekennzeichnet, daß Manipulationen der Meßstrahlung nicht nur im Strahlengang zwischen der Strahlenquelle und dem Meßobjekt vor der Strahlungsbeaufschlagung des Meßobjekts, sondern auch im Strahlengang zwischen Meßobjekt und Meßsensor nach erfolgter Strahlungsbeaufschlagung des Meßobjekts vorgenommen werden;

14. nach 1. bis 13. und dadurch gekennzeichnet,daß die Meßstrahlung in die zur Kontaktherstellung mit dem Meßobjekt verwendeten optischen Elemente unter einem veränderlichen, spezifischen Winkel zur Erreichung unterschiedlicher Wechselwirkungen der Strahlung mit dem Meßobjekt eingekoppelt wird;

15. nach 1. bis 14. und dadurch gekennzeichnet, daß die vom Meßobjekt zurückkehrende Strahlung im selben oder in einem anderen Stahlenleitungselement als die das Meßobjekt beaufschlagende Meßstrahlung zu einem Strahlungssensor geleitet wird;

16. nach 1. bis 15. und dadurch gekennzeichnet, daß das erfaßte Meßsignal der vom Meßobjekt reflektierten Strahlung in digitale Form übergeführt und dann durch

geeignete Maßnahmen von systematischen und statistischen Meßfehlern befreit bzw. deren Einfluß vermindert wird;

17. nach 1. bis 16. und dadurch gekennzeichnet, daß durch geeignete Maßnahmen das Meßsignal aus dem zu bestimmenden Inhaltsstoff vom Meßsignal anderer Inhaltsstoffe abgetrennt und die Natur des zu bestimmenden Inhaltsstoffes und damit sein Vorhandensein eindeutig nachgewiesen wird;

18. nach 1. bis 17. und dadurch gekennzeichnet, daß zur Erhöhung der Sicherheit bei der Bestimmung der Konzentration der Inhaltsstoffe, aber auch zur präziseren Identifikation der spezifischen Inhaltstoffe, Maßnahmen zur Erhöhung des spektralen Auflösungsvermögens des Meßsignals vorgenommen werden;

19. nach 1. bis 18. und dadurch gekennzeichnet, daß eine Auswertung der spezifischen Parameter des Meßsignals zur Bestimmung der Konzentration eines oder mehrerer Inhaltstoffe vorgenommen wird;

20. nach 1. bis 19. und dadurch gekennzeichnet, daß die wesentlichen Komponenten der oben beschriebenen Meßvorrichtung in dem einem Markierungstift ("Meßstift") ähnlichen Gehäuse untergebracht sind, während die Energieversorgung und die Vorrichtung zur Datenbearbeitung bevorzugt in einem am Körper tragbaren Gehäuse von Form und Größe eines Walkman-Gerätes, enthalten sind;

21. nach 1. bis 20. und dadurch gekennzeichnet, daß der "Meßstift" und das am Körper tragbare Gehäuse durch Leitungen für elektrische Energie, Strahlung

und Analog- bzw. Digitalsignale verbunden sind;

22. nach 1. bis 21. und dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung zur Aufnahme der Hilfskomponenten auch als tragbares Tischgerät (in der Ausführung ähnlich der eines portables PC) ausgeführt ist;

23. nach 1. bis 22. und dadurch gekennzeichnet, daß eine große Menge meß- und ergebnisspezifischer Daten im Gerät gespeichert und zum Zweck der weitereren Verwendung auf andere (externe) Datenträger oder in Computer übertragen werden können;

24. nach 1. bis 23. und dadurch gekennzeichnet, daß in der Meßvorrichtung Auswertungen vorgenommen werden und verschiedene Anzeigen zur Wiedergabe von Meß- und Ergebniswerten sowie von Anweisungen zur Unterstützung bei der Gerätebedienung und Empfehlungen zur erforderlichen (medizinischen) Maßnahmen angebracht sind;

25. nach 1. bis 24. und dadurch gekennzeichnet, daß grundsätzlich keine chemischen Substanzen und Reaktionen zur Durchführung des Meßvorgangs erforderlich sind, aber zur Erhöhung des Ankopplungsgrades der Strahlung am Kontaktort der Meßvorrichtung mit dem Meßobjekt das Auftragen einer dünnen Schicht einer festen/pulverigen oder flüssigen Substanz zweckmäßig ist;

26. nach 1. bis 25. und dadurch gekennzeichnet, daß grundsätzlich keine chemischen Substanzen und Reaktionen zur Durchführung des Meßvorgangs und zur Bestimmung spezifischer Substanzen und deren Konzentration erforderlich sind, wobei jedoch zur Feststellung von Substanzen äußerst geringer

Konzentrationen oder ansonsten sich inert verhaltender Stoffe im Meßobjekt bzw. der Flüssigkeit, Substanzen zur Erzeugung spezifischer chemischer oder physikalischer Reaktionen in das Meßobjekt bzw. die Flüssigkeit eingebracht werden, damit eine entsprechende Reaktion ausgelöst und durchgeführt wird und somit das Vorhandensein der sonst nicht feststellbaren Stoffe meßbar wird;

27. nach 1. bis 26. und dadurch gekennzeichnet, daß die unter Anspruch 26. angeführten Reaktionen selbständig oder duch Strahleneinwirkung auf das Meßobjekt ausgelöst und unterhalten werden, wobei die Strahlung entweder die Meßstrahlung oder eine andersgeartete Strahlung aus einer nicht mit dem Meßgerät und dem grundlegenden Meßvorgang unmittelbar zusammenhängender Strahlungsquelle sein kann und auch Strahlungsfelder zur Wirkung gebracht werden können.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int tional Application No
PCT/EP 99/01139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 694 930 A (PRIES RALF H ET AL) 9 December 1997 (1997-12-09)	1-7
A	column 2, line 43 - column 4, line 7; claims 1,19	9

X	CH 612 271 A (KAISER NILS) 13 July 1979 (1979-07-13) cited in the application	1-7
A	page 3, left-hand column, line 2 - page 4, left-hand column, line 17; figures	9-14

X	US 5 370 114 A (WONG JACOB Y ET AL) 6 December 1994 (1994-12-06)	1-6
A	column 11, line 43 - column 13, line 55	9-12, 14-19, 22-26
	column 17, line 60 - line 68; figures	

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 July 1999	30/07/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Manschot, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int tional Application No
PCT/EP 99/01139

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 379 764 A (LOUGHEED WILLIAM D ET AL) 10 January 1995 (1995-01-10)	1-5
A	column 5, line 9 - column 6, line 59; claims; figures	9-16, 20-24
A	WO 93 09421 A (NOVONORDISK AS) 13 May 1993 (1993-05-13) the whole document	1-8,20
A	US 5 246 004 A (CLARKE RICHARD H ET AL) 21 September 1993 (1993-09-21) the whole document	1-7, 9-11,15

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int itional Application No
PCT/EP 99/01139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5694930 A	09-12-1997	DE 4227813 A	24-02-1994
		WO 9404909 A	03-03-1994
		EP 0656110 A	07-06-1995
		JP 8503767 T	23-04-1996
CH 612271 A	13-07-1979	DE 2606991 A	25-08-1977
		BE 851606 A	16-06-1977
		CA 1084300 A	26-08-1980
		FR 2341866 A	16-09-1977
		GB 1531375 A	08-11-1978
		JP 52102094 A	26-08-1977
		LU 76810 A	06-07-1977
		NL 7701778 A	23-08-1977
		SE 7701901 A	21-08-1977
		US 4169676 A	02-10-1979
US 5370114 A	06-12-1994	CA 2131715 A	16-09-1993
		EP 0631490 A	04-01-1995
		JP 7506987 T	03-08-1995
		WO 9317621 A	16-09-1993
		US 5601079 A	11-02-1997
US 5379764 A	10-01-1995	WO 9613202 A	09-05-1996
		AU 8094894 A	23-05-1996
		US 5360004 A	01-11-1996
WO 9309421 A	13-05-1993	AU 2941792 A	07-06-1993
US 5246004 A	21-09-1993	US 5054487 A	08-10-1991
		AU 7302991 A	21-08-1991
		WO 9111136 A	08-08-1991
		US 5222495 A	29-06-1993
		US 5222496 A	29-06-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 99/01139

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X A	US 5 694 930 A (PRIES RALF H ET AL) 9. Dezember 1997 (1997-12-09) Spalte 2, Zeile 43 - Spalte 4, Zeile 7; Ansprüche 1,19 ---	1-7 9
X A	CH 612 271 A (KAISER NILS) 13. Juli 1979 (1979-07-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, linke Spalte, Zeile 2 - Seite 4, linke Spalte, Zeile 17; Abbildungen ---	1-7 9-14
X A	US 5 370 114 A (WONG JACOB Y ET AL) 6. Dezember 1994 (1994-12-06) Spalte 11, Zeile 43 - Spalte 13, Zeile 55 Spalte 17, Zeile 60 - Zeile 68; Abbildungen --- -/--	1-6 9-12, 14-19, 22-26

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
15. Juli 1999	30/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Manschot, J

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. ionales Aktenzeichen
PCT/EP 99/01139

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 379 764 A (LOUGHEED WILLIAM D ET AL) 10. Januar 1995 (1995-01-10)	1-5
A	Spalte 5, Zeile 9 - Spalte 6, Zeile 59; Ansprüche; Abbildungen	9-16, 20-24
A	WO 93 09421 A (NOVONORDISK AS) 13. Mai 1993 (1993-05-13) das ganze Dokument	1-8,20
A	US 5 246 004 A (CLARKE RICHARD H ET AL) 21. September 1993 (1993-09-21) das ganze Dokument	1-7, 9-11,15

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/01139

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5694930 A	09-12-1997	DE 4227813 A	24-02-1994
		WO 9404909 A	03-03-1994
		EP 0656110 A	07-06-1995
		JP 8503767 T	23-04-1996
CH 612271 A	13-07-1979	DE 2606991 A	25-08-1977
		BE 851606 A	16-06-1977
		CA 1084300 A	26-08-1980
		FR 2341866 A	16-09-1977
		GB 1531375 A	08-11-1978
		JP 52102094 A	26-08-1977
		LU 76810 A	06-07-1977
		NL 7701778 A	23-08-1977
		SE 7701901 A	21-08-1977
		US 4169676 A	02-10-1979
US 5370114 A	06-12-1994	CA 2131715 A	16-09-1993
		EP 0631490 A	04-01-1995
		JP 7506987 T	03-08-1995
		WO 9317621 A	16-09-1993
		US 5601079 A	11-02-1997
US 5379764 A	10-01-1995	WO 9613202 A	09-05-1996
		AU 8094894 A	23-05-1996
		US 5360004 A	01-11-1996
WO 9309421 A	13-05-1993	AU 2941792 A	07-06-1993
US 5246004 A	21-09-1993	US 5054487 A	08-10-1991
		AU 7302991 A	21-08-1991
		WO 9111136 A	08-08-1991
		US 5222495 A	29-06-1993
		US 5222496 A	29-06-1993